

SERUM- UND LEBERBEFUNDE DER RATTE BEI VITAMIN-A-MEGADOSEN

Helge Wolff

1974



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551925_0092

Aus dem Institut für Pathologie der Universität München

Direktor: Prof. Dr. M. Eder

SERUM- UND LEBERBEFUNDE DER RATTE BEI VITAMIN-A-MEGADOSEN

INAUGURAL - DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin

verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der

Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Helge Wolff

aus

Dessau

München 1974

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

1, Berichterstatter: Priv. - Doz. Dr. P. Meister

2, Berichterstatter: Prof. Dr. M. Eder

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 5. 2. 1974



Tag der mündlichen Prüfung: 5. Februar 1974

Herrn Prof. Dr. M. Eder, Direktor des Pathologischen
Instituts, danke ich für die Übernahme des Referats.

Herrn Dr. Dr. H. Bayerle, Abteilungsleiter am Institut,
danke ich für die Überlassung des Themas und für Ratschläge
beim biochemischen Teil der Arbeit.

Herrn Priv. Doz. Dr. P. Meister danke ich für Überprüfung
und Kritik des histologisch-morphologischen Teils.

Der med. techn. Assistentin Frl. Beatrix Grünhöfer bin ich
für Hilfestellung bei der Durchführung der Tierexperimente
und chemischen Untersuchungen zu Dank verpflichtet.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	2
Material und Methode	4
Tabelle I, Überblick über Versuchsanordnung.	6
Gemessene Größen	8
Ergebnisse	
Makroskopischer Organbefund	9
Serumchemische Werte	10
Allgemeine histologische Ergebnisse	15
Diskussion	17
Histologische Abbildungen	28
Graphische Abbildungen der Ergebnisse	29
Zusammenfassung	37
Literaturangaben	39
Lebenslauf	45

SERUM- UND LEBERBEFUNDE DER RATTE BEI VITAMIN-A-MEGADOSEN

Die Anwendung des Vitamin A oder Vitamin-A-haltiger Präparate war zunächst sinngemäß auf die Behandlung oder Vorbeugung hypovitaminotischer Veränderungen beschränkt. Die täglich notwendige Dosis liegt bei 5000 I.E. Vitamin A. In letzter Zeit wurde das Vitamin A bei der Behandlung von Dermatosen wie Psoriasis und Ichthiosis, aber auch bei Malignomen, wie zum Beispiel das Plattenepithelcarcinom eingesetzt (1, 2). Über drei Millionen I.E. kommen als Einzeldosis und bis zu 50 Millionen I.E., auf Wochen verteilt, als Gesamtdosis zur Anwendung (3). Dabei treten Erscheinungen auf, die man im negativen Sinn als toxische Wirkungen, im positiven Sinn als pharmakodynamische und in bezug auf das Behandlungsziel als erwünschte Wirkungen bezeichnen könnte.

Was die Toxizität betrifft, sei erinnert an die von DOUTT beschriebenen Vergiftungserscheinungen bei Teilnehmern an Polarexpeditionen (4). Von RODAHL und MOORE wurden diese

Effekte als A-Hypervitaminosen gedeutet (5).

Später häufig beobachtete A-Hypervitaminosen waren durch den Abusus von Vitamin-A-Medikamenten verursacht. Eine Hepatosplenomegalie nach Vitamin-A-Überdosierung wurde erstmals von JOSEPH beschrieben (6). Auch erhöhte Transaminasen im Serum und Störungen des Fettstoffwechsels wurden festgestellt (7, 8, 9).

Auch bei den oben erwähnten Therapieversuchen mit Megadosen Vitamin A traten Nebenwirkungen auf, die zwar bald wieder rückläufig waren, aber dennoch Beachtung erfordern (10). Sie decken sich weitgehend mit solchen von STIMSON (11), DI BENEDETTO (12) und RUBIN (13) beschriebenen, obwohl sich die Tagesdosis und die Einnahmedauer erheblich unterschieden. DI BENEDETTO und MOORE beschreiben Fälle, bei denen Tagesdosen von 600 000 I.E. über drei und 500 000 I.E. über acht Jahre eingenommen wurden. Auch hier gingen die Symptome der Hypervitaminose nach wenigen Wochen deutlich zurück (12, 14).

Bei der Überlegung über die Organzuordnung der Vitamin-A-Wirkung und der Nebenwirkungen steht die Leber im Mittel-

punkt. In ihr wird vorwiegend das Vitamin A gespeichert. Sie hält den Serumspiegel weitgehend konstant, soweit nicht eine langdauernde Mangelsituation oder eine Überdosierung vorliegen (15).

Alle diese Gesichtspunkte mit positiven Behandlungsergebnissen einerseits und unerwünschten Nebenwirkungen andererseits, lassen es angebracht erscheinen die morphologischen, histologischen Veränderungen der Leber und serumchemisch erfaßbare Stoffwechselvorgänge nach Vitamin-A-Hochdosierung im Zusammenhang zu untersuchen und zwar im Tierversuch, bei variablen Versuchsbedingungen. Über Ergebnisse hierzu wird in der vorliegenden Dissertation berichtet.

Material und Methode

Für die Durchführung der Untersuchungen dienten acht Monate alte Ratten der Rasse Sprague-Dawley. Wir verwendeten ausschließlich weibliche Tiere. Das Durchschnittsgewicht der Tiere lag vor der Behandlung bei 280 g. Während der Behandlung waren die Tiere einzeln in Käfigen untergebracht. Sie erhielten Altromin-Futter und Leitungswasser ad libidum.

Für jede Versuchsreihe wurden Gruppen von zehn Tieren zusammengestellt. Kontrolluntersuchungen fanden zur Feststellung von Normalwerten an 30 unbehandelten Tieren statt. Zugleich wurde an weitere 30 Tiere eine Vitamin-A-freie Emulsion verabreicht, um hiermit den Einfluß der Emulsion zu untersuchen.

Als variierende Faktoren für die jeweiligen Untersuchungsreihen benutzten wir Dosis und Zeit. Es kamen hiermit Tiere zur Untersuchung, die sich durch die Einzeldosen, Gesamtdosen und durch den Zeitpunkt, an dem sie nach der Verabreichung untersucht wurden, unterschieden. Folgende Untersuchungsreihen wurden aufgestellt:

Tabelle I:

Aufstellung der Versuchstierreihen mit deren jeweiligem

Behandlungsschema.

Nummer der Tier- reihe	Verab- reichte Gesamt- dosis Vitamin A, I. E.	Dosierungs- plan : Tage x Dosis Vitamin A	Gesam- te Ver- suchs- dauer, Tage	Vitamin- A-frei- es In- tervall	Quotient aus Vitamin A-Dosis und Versuchs- dauer
1	1050000	14 x 75000	14	0	75100
2	500000	5 x 100000	7	2	71400
3	1000000	5 x 100000 10 x 50000	15	0	66700
4	1500000	5 x 100000 20 x 50000	27	2	55600
5	2025000	27 x 75000	42	15	48300
6	1500000	5 x 100000 20 x 50000	37	12	40600
7	1500000	5 x 100000 20 x 50000	44	19	34100
8	2025000	27 x 75000	62	35	32700
9	1000000	5 x 100000 10 x 50000	57	42	17600
10	1500000	5 x 100000 20 x 50000	96	71	15600
11		Leer- emulsion			
12		Normal- tiere			

Bei dem von uns benützten Präparat handelt es sich um ein Produkt, das sich unter dem Namen "A-Mulsin" der Firma Mucos-GmbH im Handel befindet und auch bei den zitierten klinischen Versuchen angewendet wurde. Vitamin-A wird hierbei mit pflanzlichen Ölen emulgiert. Als Stabilisator wird Gummi arabicum zugesetzt. Die Emulsion wurde an die Tiere mittels einer Schlundsonde verabreicht.

Zu Beginn und am Schluß der Versuche wurde das Gewicht der Tiere festgestellt. Darauf wurden die Tiere mit einer möglichst geringen Menge Äther betäubt. Die gleich darauf folgende Eröffnung des Abdomen und die Freilegung der Vena cava inferior gestatteten die sofortige Gewinnung venösen Blutes. Zur selben Zeit wurde die Leber makroskopisch inspiziert. Der völligen Entblutung folgte die Präparation und Wägung der Organe.

Am Blut wurden die nachfolgenden serumchemischen Befunde erhoben:

Untersuchung:

Lipide	Abbildung	2	Methode nach: (16), (s. Literatur)	
Neutralfett	"	3	"	" (17, 18)
Cholesterin	"	4	"	" (19, 20)
Phosphatide	"	5	"	" (21)
SGOT	"	6	"	" (22)
Gesamteiweiß	"	7	"	" Biuret
Albumine	"	8	Elektrophorese mit	
Globuline:			Acetatfolie bei 200 Volt	
α 1-Fraktion	"	9	und zwei Stunden Laufzeit.	
α 2-Fraktion	"	10		
β - Fraktion	"	11		
γ - Fraktion	"	12		

Von den Lebern wurden jeweils mehrere histologische Schnitte aus verschiedenen Bereichen des Organs hergestellt und gefärbt.

Zur Untersuchung kamen folgende Färbungen:

1. Fettfärbung (Neutralfette)
2. Färbung nach v. Gieson
3. Hämatoxylin-Eosin-Färbung

Die jeweiligen Präparate wurden allgemein bei 20-, 100- und 350-facher Vergrößerung untersucht. Außerdem wurde bei den Fettfärbepreparaten bei 350-facher Vergrößerung mit einem Zeiss'schen Zähllokular die zahlenmäßige Veränderung an den Hepatozyten und v.Kupfferschen Zellen beobachtet. Hierbei wurde bei der Zählung zwischen fettfreien und verfetteten Zellen unterschieden. So kamen bei jedem Tier zwischen 500 und 600 Zellen aus verschiedenen Schnitten zur Auszählung. Die jeweilige Zellgruppe wurde damit auf ihren prozentualen Anteil im Zellverband berechnet.

Ergebnisse

Makroskopischer Organbefund

Die Lebern der Tierreihen 1, 3 und 6 erscheinen auffallend vergrößert, obwohl das durchschnittliche Gesamtgewicht der Tiere, zum Anfangsgewicht verglichen, gleich blieb. Die Kapseloberfläche war glatt. Die Lebern der obengenannten Tiere waren lehmfarben, was nach der Entblutung noch deutlicher hervortrat. Das Gewebe zeigte eine weiche Konsistenz und verminderte Festigkeit. Das Verhältnis des Leber- zum Gesamtgewicht wird prozentual in der

Abbildung 1 dargestellt. Es zeigten sich bei den Tieren mit hoher Dosis und relativ kurzer Intervallzeit nach der letzten Vitaminverabreichung Gewichtssteigerungen der Leber bis zu 50 %. Bei den Tieren mit längerer Versuchsdauer und längerem Intervall sinkt das Gewicht deutlich wieder ab und nähert sich den Normalwerten.

Serumchemische Werte

Lipide

Bei allen Tieren war eine Erhöhung der Lipide festzustellen. Das Ausmaß der Erhöhung betrifft jedoch am stärksten die Tierreihen, bei denen bei der Untersuchung schon ein Intervall von 71 Tagen vergangen war. Bei den insgesamt kürzeren Zeiträumen nach der Behandlung war sie noch geringer ausgeprägt. Die Tiere, die mit der Leeremulsion behandelt wurden, zeigten keine Veränderung zu den Kontrolltieren.

Tab. 1 und Abb. 2

Neutralfette

Eine fast sechsfache Erhöhung zeigt die Tierreihe 6, bei der kein Intervall nach der letzten Verabreichung verstrichen war. Bei den anderen Tierreihen blieb aber eine fast zweifache Erhöhung. Die Leeremulsionstiere zeigten hier eine kleine Erhöhung.

Tab. 1 und Abb. 3

Cholesterin

Die Cholesterinwerte blieben bei keiner der Tierreihen im Normalbereich. Bei den insgesamt nur kurz behandelten Tieren, Tierreihe 3, kam es nur zu einer mäßigen Erhöhung. Die Hypercholesterinämie war jedoch bei den Tieren mit langem Intervall ganz gleichmäßig ausgeprägt. Die Leeremulsionstiere blieben unverändert.

Tab. 1 und Abb. 4

Phosphatide

Die Serumspiegel waren bei allen Tieren zu einem Anstieg gekommen, wobei die Tierreihe 6 einen besonders starken Anstieg verzeichnete. Bei den längerdauernden Untersuchungen war er ge-

ringer, aber ohne weiteren Anstieg. Der Wert der Leeremulsions-tiere war zum Normalwert etwas verringert.

Tab. 1 und Abb. 5

SGOT

Die mit konstant hoher Dosis und ohne Zeitintervall untersuchten Tiere der Tierreihe 1 zeigen eine deutliche Verminderung der Transaminasenaktivität um mehr als die Hälfte. Bei den kurzbehandelten Tierreihen 3 und 6 findet sich eine größere Steigerung. In der Höhe des Normalwerts liegen jedoch die Tierreihen 8, 9 und 10, bei denen schon ein größeres Intervall verstrichen ist. Ebenso zeigen die Tiere der Leeremulsionsreihe eine geringe Verminderung vom Normalwert.

Tab. 1 und Abb. 6

Gesamteiweiß

Die stärksten Abweichungen vom Normwert (8,55 g%) zeigten die Tierreihen 1 und 3, bei denen gar kein Zeitintervall bis zur Untersuchung verging. Die Werte liegen mit 3,9 g% und 5,0 g% deutlich unter der Norm. Bei den anderen Tieren ist sie nur gering erhöht, wobei auch die Leeremulsionstiere einen sehr

geringen Anstieg verzeichnen.

Tab. 1 und Abb. 7

Albumine

Die Albumine sind, mit Ausnahme der Tierreihe 8 und 1 erniedrigt. Am stärksten ist das bei Tierreihe 6 ausgeprägt, wo nur ein Wert von 34,6 g% gemessen wird. Die Tierreihen 1 und 8 und auch die Leoremulsionstiere weichen nicht wesentlich vom Normwert (50,3 g%) ab.

Tab. 1 und Abb. 8

α 1-Fraktion

Die Abweichungen von dem Normalwert (18,1 g%) zeigen sich am stärksten bei den Tierreihen 3, 6, 9 und 10 in Form einer Erhöhung. Diese ist bei der Tierreihe 3 mit dem Wert 32,8 g% fast bis zum Doppelten angestiegen. Bei den Tierreihen 1 und 8 und bei den Leoremulsionstieren sind sie jeweils nur gering über oder unter dem Normwert.

Tab. 1 und Abb. 9

α_2 -Fraktion

Hier können keine größeren Veränderungen festgestellt werden.

Der Wert der Leeremulsionstiere liegt etwas niedriger als der der Normaltiere.

Tab. 1 und Abb. 10

β - Fraktion

Im allgemeinen sind diese Fraktionen nur unwesentlich verändert.

Lediglich bei der Tierreihe 6 findet sich eine Steigerung um die Hälfte vom Normwert.

Tab. 1 und Abb. 11

γ - Fraktion

Die Veränderungen betreffen hier sowohl die kurz-, wie auch die langbehandelten Tiere. Bei Tierreihe 3 und 8 sind die Werte erniedrigt, bei den Tierreihen 6 und 9 gleichmäßig erhöht.

Tab. 1 und Abb. 12

Allgemeine histologische Ergebnisse

Die Fettfärbungsschnitte zeigen bei allen Untersuchungsreihen, bei denen die Vitamin-A-Emulsion verabreicht wurde, eine deutliche Zunahme der Verfettung. Die verstärkten Fetteinlagerungen sind sowohl bei den Hepatozyten als auch bei den Kupfferzellen zu beobachten. Die Verteilung der verfetteten Hepatozyten und Kupfferzellen ist unregelmäßig, sie erscheint nicht an bestimmte Läppchenbereiche gebunden zu sein.

Freies, nicht an Zellstrukturen gebundenes Fett kommt nicht zur Beobachtung, ebenso sind keine geplatzten oder nekrotischen Fettzellen zu sehen.

Die Art und Weise der Verfettung ist sowohl bei den Hepatozyten, wie auch bei den Kupfferzellen fein- bis feinsttropfig. Dabei finden sich häufig mehrere feinste Fettröpfchen im Zytoplasma. Bei der Einlagerung der Fettröpfchen kann man nicht von einer typischen Bevorzugung von kernnahen oder zellmembrannahen Bereichen sprechen.

Die mit fein- und feinsttropfigem Fett befallenen Hepatozyten erscheinen zu den fettfreien im Volumen vergrößert. Die Zunahme geht bei den jeweils befallenen Hepatozyten in den

Schnitten bis zur doppelten Schnittfläche. Die Kupfferzellen erscheinen dagegen im Fall der Verfettung bis zu einem Vielfachen ihrer Norm vergrößert.

Die Gallengangszellen und die Gallengänge selbst zeigen kein Fett.

Hämatoxylin-Eosin-Färbung

Die Läppchenstrukturen der Leberschnitte erscheinen regelrecht. Zellkerne und Zytoplasma sind bei Hepatozyten und Kupfferzellen unverändert, die Zellteilchen im Zytoplasma erscheinen nicht vermehrt oder vermindert. Ebenso sind keine gehäuften Zelldegenerationen zu erkennen. Bei 20-facher Vergrößerung läßt sich eine grobe, nicht an besondere Leberläppchenbereiche gebundene Verteilung von "hellen" und etwas "dunkleren" Hepatozyten erkennen, wobei das Zytoplasma verschieden stark gefärbt ist. So entstehen jeweils größere helle und dunkle Bezirke.

v. Gieson-Färbung

Bei nur wenigen Tieren konnte eine Neubildung, bzw. eine Vermehrung von Kollagenfasern beobachtet werden. Es sind dies Tiere aus den Tierreihen 8, 9 und 10. Die meisten Kollagen-

fasern zeigen sich bei den Tieren der Tierreihe 8, denen die größte Dosis verabreicht wurde und bei denen zugleich eine relativ lange behandlungsfreie Zeit bis zur Untersuchung verstrich. Bei den hier gesehenen Kollagenfasern konnte jedoch keine Häufelung an gleichen Läppchenstrukturen und auch keine Organisierung der Kollagenfasern beobachtet werden.

Diskussion

Die Ergebnisse zeigen, daß bei fast allen untersuchten Tierreihen mehr oder minder starke pathologische Veränderungen festzustellen sind. Die histologischen Schnitte und die serumchemischen Untersuchungen brachten Ergebnisse, die besonders die Veränderungen im Fettstoffwechsel betreffen.

Die Fettfärbepreparate beweisen einen allgemein vermehrten Gehalt an Neutralfetten in der Leber. Es kommt schon nach der kürzesten anschließenden Untersuchungszeit zu einer bis zum 4-fachen steigenden Vermehrung der Neutralfettspeichernden Kupfferzellen und Hepatozyten, wobei ein etwas unterschiedliches Verhalten im Zeitpunkt ihrer Anfangsre-

aktion zu beobachten ist (Abb. 14 und 16). Die gezeigten Ergebnisse lassen vermuten, daß die Hepatozyten ein sich nur langsam anpassendes Speichervermögen besitzen (Abb. 14, Tierreihe 1-5), wogegen die Kupfferzellen sofort mit maximaler Speicherung antworten (Abb. 16). Es handelt sich bei diesen Veränderungen, unter den geschilderten Versuchsbedingungen in Anbetracht des unauffälligen Verhalten der Tierreihen nach Leeremulsionsverabreichung, sicherlich nicht um eine diätetisch oder nutritiv bedingte Leberverfettung. Angesichts der Verminderung der fettspeichernden Hepatozyten und Kupfferschen Sternzellen bei den länger verlaufenden Untersuchungen scheint es sich um eine reversible Störung des Fettmetabolismus der Leber zu handeln, die wahrscheinlich toxische Ursache hat, wobei besonders an die von mehreren Autoren aufgestellte Definition des Begriffs "lebertoxisch" gedacht ist (23, 24).

Leberverfettung als Folge von langdauernden Verabreichungen subtoxischer Dosen von Vitamin-A wurde bei Kindern und Erwachsenen beobachtet (12, 13), wobei es sich um chronische, häufig mehr als sechs Monate dauernde Intoxikationen handelte. Bei den histologischen Leberuntersuchungen zeigte es sich, daß es hierbei immer zu einer feintropfigen Leberverfettung

kam. Ebenso verhält es sich auch bei unseren Tieren, wo auch bei vergleichbar kurzdauernden Behandlungen nur eine feintropfige Fettspeicherung zu sehen ist (Abb. 1). Zu vergleichbaren Ergebnissen kam es bei einer geringeren Verabreichung von Vitamin-A ($10 \times 25\,000$ I.E. in 5 Tagen), wobei die Ratten zwei Tage später untersucht wurden (25). Die kleintropfige Verfettung ist zu diesem Zeitpunkt in den Kupfferzellen besonders ausgeprägt; bei den Hepatozyten kommt es nur zu einer mäßigen Steigerung der Speicherung. Die Fetteinlagerung der Tierreihe 5 in Abb. 14 hat den höchsten Grad der Verfettung erreicht. Nur noch ein Bruchteil der unverfetteten Hepatozyten ist verblieben (Abb. 13). Trotzdem ist der Anteil der verfetteten Kupfferzellen in dieser Reihe schon bei einem Maximum angelangt. Es handelt sich somit sicher nicht nur um eine proportionale Verteilung des Neutralfetts auf die beiden Zelltypen sondern um Speichermechanismen verschiedener Natur.

Die Fetteinlagerung scheint eine Stimulation der Regeneration der Kupfferzellen zu bewirken. Die Gesamtzahl dieser Zellen ist gegenüber den Hepatozyten bei den Tierreihen 1, 3, 4, 6, 7 und 8 erhöht. Ähnliche Beobachtungen wurden an Kupffer-

zellen, die große Mengen an Fremdstoffen speicherten, gemacht (26).

Bei den längerdauernden Tierreihen läßt sich eine Rückbildungstendenz zu den Normwerten der Tierreihen 11 und 12 vermuten, die bei noch länger angesetzten Untersuchungen noch zu bestätigen sein wird. Die Reversibilität der Einlagerung der Neutralfette in der Leber entspricht wahrscheinlich den klinischen Beobachtungen chronischer Intoxikationen, wo die Symptomatik der teilweise sehr schweren Beschwerdebilder häufig schnell abklingt. Sobald die Zufuhr an weiterem Vitamin-A verhindert wurde, kam es innerhalb weniger Tage zur klinischen Besserung der Intoxikation (7, 27).

Die bei unseren Tieren festgestellte Hepatomegalie stimmt mit den Beobachtungen anderer Untersucher überein (7, 12, 13, 27). Diese war, ähnlich wie bei unseren Tieren, noch nach Monaten nachweisbar, wobei aber eine Rückbildungstendenz ganz sicher erscheint (Abb. 1). Die Gewichtsvermehrung verläuft weitgehend parallel zu der Fettspeicherung der Hepatozyten und Kupfferzellen. Die Vermehrung entsteht jedoch sicher nicht nur durch die Neutralfette, da diese nur einen Teil der

in der Leber enthaltenen Fette darstellen. In der Trockensubstanz der menschlichen Leber sind die Neutralfette nur mit 6 %, die Lipide mit 20-25 % und die Phospholipide mit 14-19 % Gewichtanteil enthalten (28), wobei sich in unseren Fettfärbungen nur die Neutralfette darstellen lassen.

Veränderungen der Leberstruktur finden sich auch nicht bei den Langzeittierreihen. Die leichte Vermehrung der kollagenen Fasern im Dissé'schen Raum bei den Tierreihen mit langem Intervall läßt noch keinen Hinweis für die Entstehung einer Fettcirrhose erkennen. Die Entstehung derselben hängt wohl auch nur von gezielten Mangeldiäten ab (29). Experimentell läßt sich die Entstehung einer Fettcirrhose durch genügende Zufuhr an Proteinen verhindern (30). Einzelne kollagene Fasern sind auch beim gesunden Menschen zu finden. Da sie bei unseren Tieren nicht gehäuft und gebündelt auftreten, sind sie auch nicht als Zeichen einer beginnenden Cirrhose oder Hepatitis zu werten (31). Sicherem Aufschluß in dieser Frage werden aber erst Langzeitversuche geben, denn die vermehrte Entstehung kollagener Fasern ist erst nach 5, 6 und 10 Wochen zu beobachten. Die bei unseren Tieren festgestell-

ten morphologischen Veränderungen der Leber und das Ansteigen der Fettstoffwerte im Plasma ähneln einer Reihe anderer Versuche an Ratten, an die toxische Stoffe verabreicht wurden. So wurden bei Intoxikationen mit Tetrachlorkohlenstoff, Aethionin und Aethylalkohol eine Leberverfettung und zugleich eine vergleichbare Veränderung des Fettstoffwechsels festgestellt (32, 33, 34).

Das Vitamin-A-Palmitat entwickelt sicherlich seine Hauptwirkung in der Leber. Die Resorptionsmöglichkeit großer Mengen Vitamin-A-Palmitats als Emulsion ist in der hier vorliegenden lymphatisch-korpuskulär resorbierbaren Form besonders hoch (35, 36). Vom Dünndarm gelangt es nach der Resorption zum einen Teil in Chylomikronen, zum anderen Teil als Palmitat in die Leber. Der Großteil des diätetischen Fetts wird im Blut nach der Resorption in Chylomikronen gefunden (37), wo sich dann auch der Großteil des resorbierten Vitamin-A befindet (35). Die Chylomikronen erscheinen schon kurze Zeit nach der Resorption in den Hepatozyten (38). So läßt sich auch das Vitamin-A schon nach wenigen Stunden fluoreszenzmikroskopisch (39, 40) und auch autoradio-

graphisch, gleichmäßig über das ganze Lebergewebe verteilt, sowohl in den Hepatozyten, als auch in den Kupfferschen Sternzellen nachweisen (41). Das Vitamin-A war in den Kupfferzellen nur in löslicher Form zu finden, in den Hepatozyten jedoch in löslicher und in unlöslicher Form. Die verschiedene Löslichkeitsform weist in den beiden Zellarten auf eine verschiedenartige histochemische Umsetzung hin. In den Kupfferzellen ist das Vitamin-A als Palmitat gespeichert, so wie es von der Darmwand abgegeben wird (42). In den Hepatozyten wird es als Vitamin-A-Alkohol gelagert (43). Die Leber ist bei der Ratte das einzige Organ, das sowohl bei normalen Verhältnissen, wie auch bei der Hypervitaminose, das Vitamin-A in größeren Mengen speichern kann (15), so daß die bei den von uns hervorgerufenen Hypervitaminosen und der damit verbundenen Fettstoffwechselstörung sich in der Leber abspielen.

Der in erster Linie von der Leber geregelte Fettstoffwechsel zeigt bei den behandelten Tieren nicht unerhebliche Veränderungen von unseren Normwerten. Dies betrifft die Gesamtlipide (Abb. 2), die Triglyzeride (Abb. 3), die Cholesterine (Abb. 4)

und die Phospholipide (Abb. 5). Die Serumwerte sind gesteigert, wobei sich am ehesten bei den Triglyzeriden eine fallende Tendenz bei den Langzeitversuchen erkennen läßt. Dieser Anstieg oben genannter Serumwerte stimmt überein mit den Ergebnissen anderer Untersucher (10, 12, 44, 45, 46). Unserer Beobachtung entsprechend gibt es wahrscheinlich einen engeren Zusammenhang zwischen der Störung des Fettmetabolismus und der morphologischen Veränderung im Schnittpräparat, da auch bei den Tieren mit langem behandlungsfreiem Zeitintervall die Fettspeicherung in Hepatozyten und Kupfferzellen anhält.

Die Synthese wie auch der Abbau oben genannter Stoffe findet in den Hepatozyten statt (47). In den Lysosomen wurde eine Reihe spezifischer und unspezifischer hydrolytischer Enzyme nachgewiesen (48, 49). Das Vitamin-A hat eine nachgewiesene membranlabilisierende Wirkung auf die Lysosomen (50, 51). Bei Läsionen der Membran, die besonders Lipoproteine enthält (52), kommt es zu einem Freiwerden dieser Enzyme (53), womit wahrscheinlich die Veränderung der Fettstoffwechsellaage und die Erhöhung der Fettstoffwechselwerte bei der zur selben

Zeit auftretenden erhöhten Speicherung der Neutralfette zu verstehen ist.

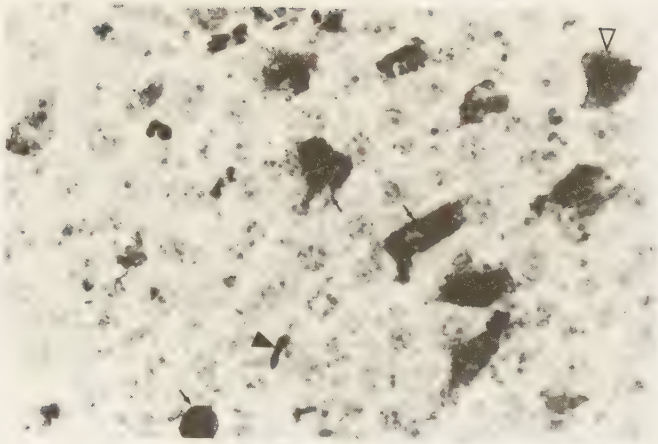
Die Phospholipide zeigen bei unseren Versuchsreihen ein sehr ähnliches Verhalten wie die Lipidserumwerte. Es ist bei ihnen ebenfalls keine Tendenz zur schnellen Normalisierung zu beobachten (Abb. 5). Bei den biologischen Membranen stellen sie den größten Anteil der Lipide dar (54), besonders ober in den Lysosomen und Mitochondrien. In den Lysosomen kommt es bei der Hypervitaminose-A zu einer starken Veränderung der Membranstruktur (53). Das bedingt vielleicht die Anhebung der serumchemischen Erhöhungen der Phospholipidwerte. Ein spezifischer Nachweis, daß ein größerer Anteil der gemessenen Phospholipide aus diesen Membranen stammt, ist nicht möglich.

Das Verhalten der SGOT-Werte läßt sich in seiner Tendenz mit den oben genannten Werten kaum vergleichen (Abb. 6). Andere Autoren stellten jedoch bei kurz- und langdauernden Hypervitaminosen eine häufige, wenn auch nur mäßige Erhöhung der SGOT fest (10, 13). Von anderer Seite wurden auch nicht erhöhte Werte gefunden (12). Als Ausdruck der akuten Leberzell-

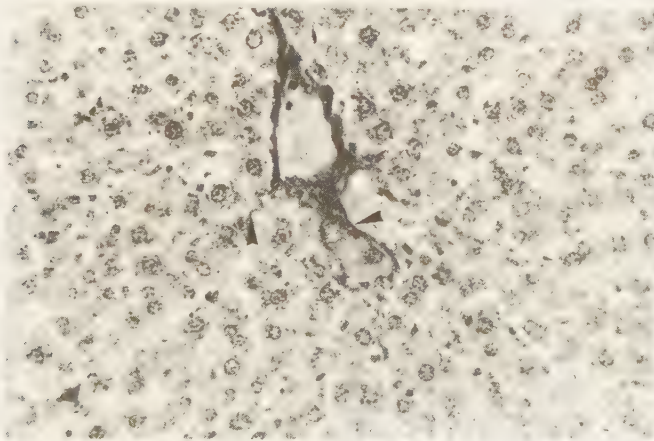
schädigung wird der Anstieg der SGOT auch bei der Tetrachlorkohlenstoffvergiftung gesehen (55). Der Anstieg bei unseren Tieren auf den doppelten Wert muß als ein nur sehr geringer Zellschaden verstanden werden (Abb. 6, Tierreihe 6).

Das Gesamteiweiß ist bei den sehr hochdosierten und kurzbehandelten Tieren deutlich vermindert (Abb. 7, Tierreihe 1 und 3). Bei den nur wenig längerbehandelten zeigen sich jedoch wieder Normalwerte (Abb. 7, Tierreihe 6 und 8). Die Serumeiweißmessungen zeigen eine deutliche Verminderung der Albumine, wogegen die Globuline stärkere Schwankungen aufweisen (Abb. 8 und 12). Anhand beider ist jedoch die Verminderung des Gesamteiweißes nicht zu erklären. Aber auch bei der sehr langdauernden chronischen Hypervitaminose ist beim Menschen eine deutlichere Verminderung des Gesamteiweißes festgestellt worden (12). Die elektrophoretischen Werte der übrigen Globuline zeigen nur recht geringe Veränderungen von den Normalwerten und lassen keine Abhängigkeit untereinander erkennen (Abb. 9-12). Die anfängliche Verminderung des Gesamteiweißes ist wahrscheinlich durch eine verminderte Synthese bedingt, die hauptsächlich in den

Ribosomen stattfindet (56). Dies ist wohl als gering-toxische Folge der Hypervitaminose zu verstehen, ähnlich wie zum Beispiel bei der Aethioninintoxikation (57).



Fettablagerung in Hepatozyten (Δ) und schmalen Sinusendothelien (▲), möglicherweise auch frei in Sinusoiden gelegene Fettspeicherzellen, die stellenweise Zeichen der Auflösung aufweisen (→). Tierreihe 8 , Sudanfärbung, 400-fache Vergr.



Ast der vena hepatica mit einzelnen Ausläufern aus Collagenfasern (▲), als Zeichen einer sehr geringen perivenösen Fibrose und Collagenisierung der Sinuswände. Tierreihe 10 , v. Gieson-Färbung , 250-fache Vergrößerung.

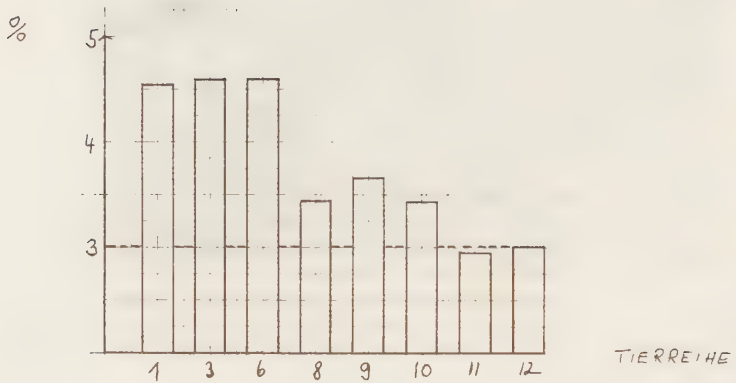


Abb. 1: QUOTIENT LEBERGEWICHT · TIERGEWICHT IN %

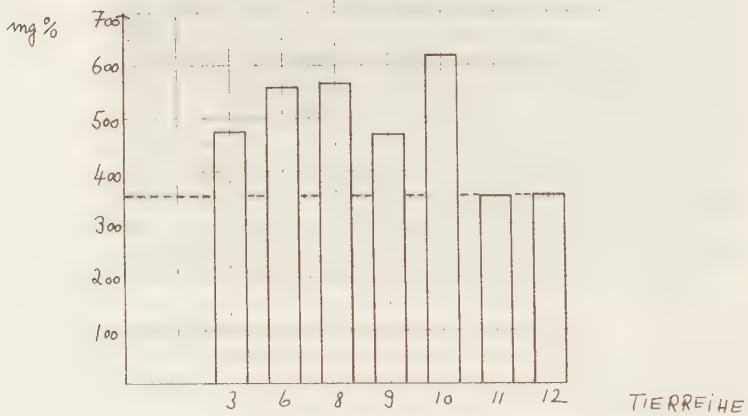


Abb 2. LIPIDE

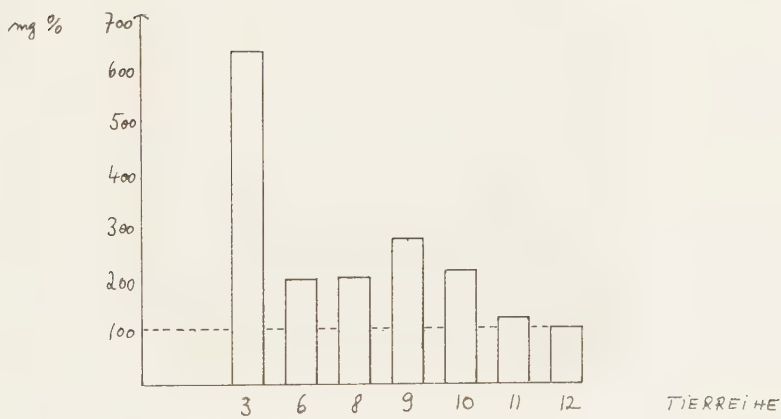


Abb. 3 : NEUTRALFETTE

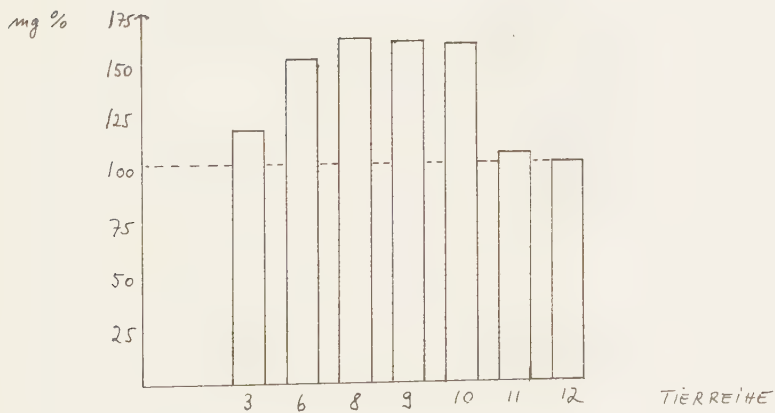
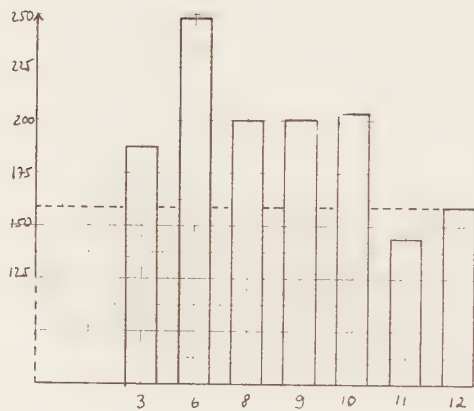
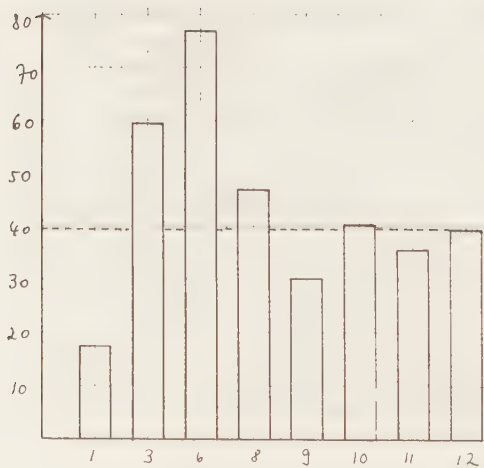


Abb 4 : CHOLESTERINE



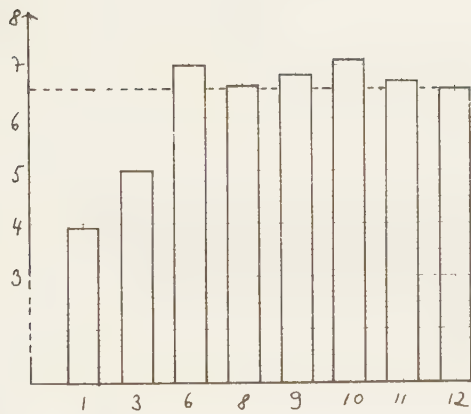
TIERREIHE

Abb 5 PHOSPHATIDE



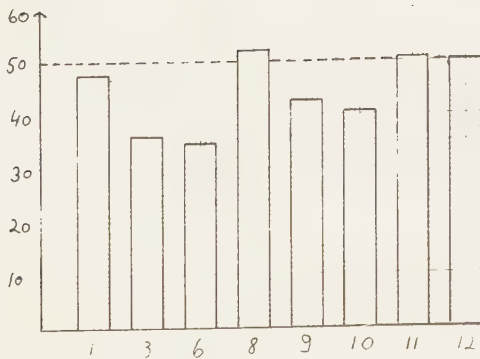
TIERREIHE

Abb 6 SGOT



TIERREIHE

Abb 7 GESAMTE-WEISS



TIERREIHE

Abb 8 ALBUMINE

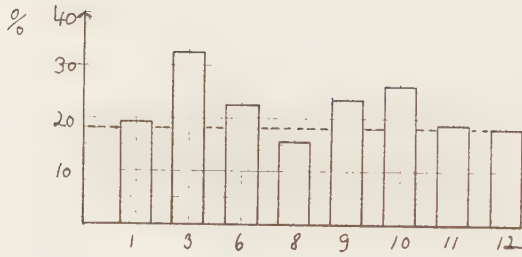


Abb 9 α_1 -FRAKTION

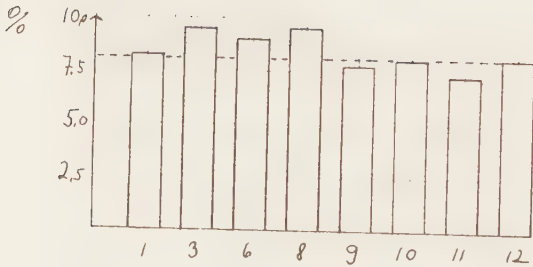
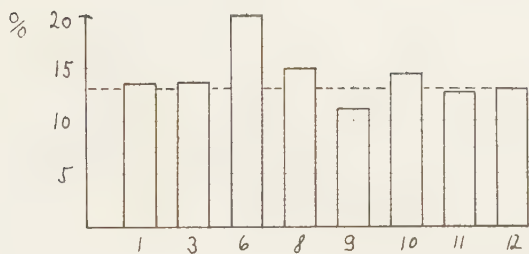
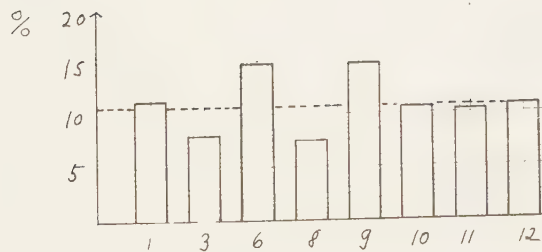


Abb 10 α_2 -FRAKTION



TIERREIHE

Abb 11 β FRAKTION



TIERREIHE

Abb 12 γ FRAKTION

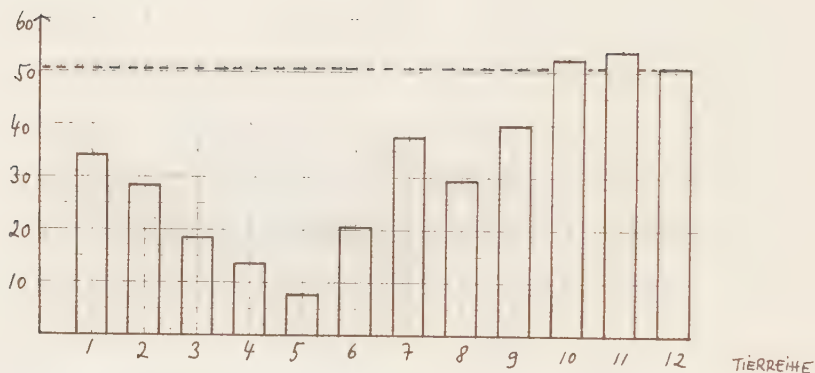


Abb 13 PROZENTUALER ANTEIL AN FETTFREIEN
HEPATOZYTEN

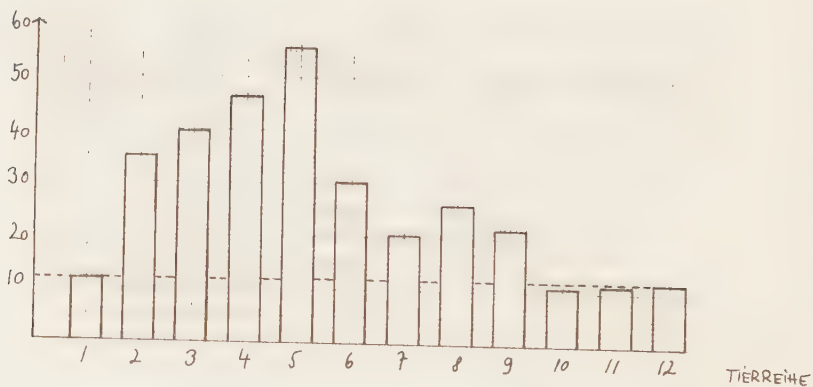


Abb 14: PROZENTUALER ANTEIL AN FETTSPEICHERNDEN
HEPATOZYTEN.

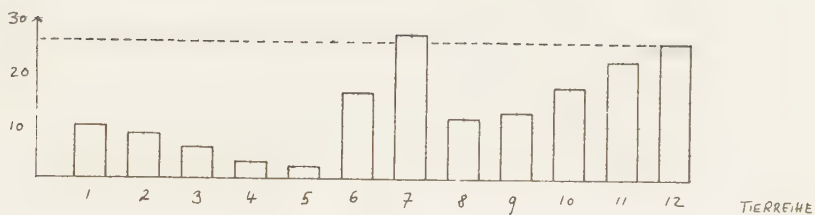


Abb 15 PROZENTUALER ANTEIL AN FETTFREIEN
KUPFFERZELLEN

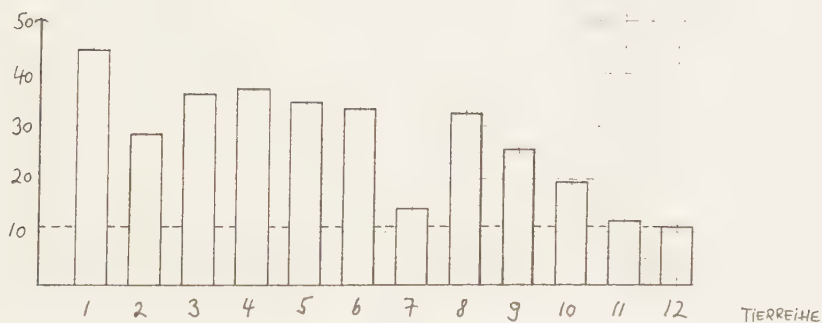


Abb 16 PROZENTUALER ANTEIL AN FETTSPEICHERNDEN
KUPFFERZELLEN

Zusammenfassung

- 1.) Die orale Verabreichung von hohen Dosen, nämlich 1-2 Mill. I.E. Vitamin-A bzw. als Palmitatester in emulgierter Form, an Ratten zeigen beachtliche Veränderungen.
- 2.) Die Veränderungen betreffen die Chemie des Serums und die Morphologie der Leber.
- 3.) Von den serumchemischen Veränderungen wurden der Lipidstatus, SGOT und das Eiweißbild untersucht.
- 4.) In Abhängigkeit von der verabreichten Menge des Vitamins und dem Zeitpunkt des Untersuchungsintervalls nach der Verabreichung fanden sich Erhöhungen der Gesamtlipide, der Triglyzeride, der Phosphatide, des Cholesterins und der freien Fettsäure. Die SGOT zeigte sich erhöht. Im Eiweißbild waren Verschiebungen der einzelnen Fraktionen vorgekommen.
- 5.) Die Veränderungen an der Leber bestanden in einer feinst- bis feintropfigen Verfettung an Hepatozyten und Kupferzellen, deren prozentualer Anteil in Abhängigkeit von

Dosis und Zeitpunkt der Untersuchungen nach Auszählung annähernd ermittelt werden konnte.

6. Die völlige Normalisierung der Serumwerte war auch nach mehreren Wochen nicht erreicht, ohne daß eine Parallelität zwischen Serumwerten und Organbefunden vorlag.
7. Spätfolgen waren an den Organen nicht zu erkennen.

Literaturangaben

1. HOEFER-JANKER, H. et al. KREBSARZT 24, 203-207
(1969)
2. AHUMADA, R. Z. HAUT-GESCHL.KR.
46 (24), 839-854
(1971)
3. LUGER, A. et ZIPS, A. Z. HAUT-GESCHL.KR.
47 (7), 293-306
(1972)
4. DOUTT, J.K. J.MAMMAL. 21, 356-361
(1940)
5. RODAHL, K. et MOORE, T. BIOCHEM.J. 37, 166-170
(1943)
6. JOSEPH, H.W. AMER. J. DIS. CHILD. 67,
33-43 (1944)
7. SULZBERGER, M.B. JAMA 146, 788-793
(1951)
8. KNUDSON, A. AMER. J. DIS. CHILD.
85, 316-334 (1953)
9. SOLER-BECHARA, J. et
SOSCIA, J.L. ARCH. INTERN. MED.
112, 462-464 (1963)
10. LUGER, A. et al. Z. HAUT-GESCHL.KR.
46 (24), 133-148
(1971)
11. STIMSON, W.H. NEW. ENG. J. MED.
265, 369-373
(1961)

12. DI BENEDETTO, R.J. JAMA 9, 700-701
(1967)
13. RUBIN, E. et al. AMER. J. DIS. CHILD.
119, 132-139 (1970)
14. MOORE, T. " VITAMIN-A "
442-455
ELSEVIER, Amsterdam
(1957)
15. MOORE, T. " VITAMIN-A "
208-219
ELSEVIER, Amsterdam
(1957)
16. ZÖLLNER, N. et Z. GES. EXP. MED.
KIRSCH, K. 135, 545 (1962)
17. EGGSTEIN, M. et KLIN. WSCHR.
KREUTZ, F.H. 44, 262 (1966)
18. SCHMIDT, S.H. et Z. KLIN. CHEM.
DAHL, K.Z. 6, 156 (1968)
19. LEFFLER, H.H. AMER. J. CLIN. PATH.
31, 310 (1959)
20. WATSON, D. CLIN. CHEM. ACTA
5, 637 (1967)
21. ZÖLLNER, N. et UNTERS.U.BESTIMM.D.LIP.IM BLUT
EBERHAGEN, D. SPRINGER 261, 393
(1965)
22. SCHMIDT, E. et ENZYMOL. BIOL. CLIN.
SCHMIDT, F. 3, 1 (1963)

23. SCHWARZMANN, V. REV. INTERN. HEPATOL.
7, 387-429 (1957)
24. POPPER, H. et ANN. INTERNAT. MED.
SCHAFFNER, F. 51, 1230-1252
(1959)
25. LANE, B. AMER. J. PATH.
53, 591-598
(1968)
26. ORTIZ-PICON, J. Z. ZELLFORSCH.
23, 779-789
(1936)
27. GERBER, A. et al. AMER. J. MED.
16, 729-745
(1954)
28. EGER, W. VIRCHOWS ARCH. PATH. ANAT.
312, 270-281
(1944)
29. HANDLER, P. et J. NUTRITION
DUBIN, I. 31, 141-157 (1946)
30. GRISHAM, J. et LAB. INVEST.
HARTROFT, W. 10, 317-322
(1961)
31. SCHAFFNER, F. et GASTROENTEROLOGY
POPPER, H. 44, 239-244
(1963)
32. CALVERT, D. et J. PHARMACOL. EXPTL.
BRODY, T. THERAPY, 124, 273-281
(1958)

33. FARBER, E. et al. J. BIOL. CHEM.
182, 91-99
(1950)
34. BRODIE, B. et al. AM. J. CLIN. NUTRITION
9, 432-435
(1961)
35. WESTERMANN, K. INTERNAT. J. VIT. NUTR.
RES., 42, 104-114
(1972)
36. HAUBOLD, H. et al. FETTE, SEIFEN, ANSTRICH-
MITTEL, 64, 606-614
(1962)
37. BRAGDON, J. et J. LIPID RESEARCH
KARMEN, A. 1, 167-170
(1959)
38. ASHWORTH, C. et al. AM. J. PHYSIOL.
198, 1326-1328
(1960)
39. POPPER, H. PHYSIOL. REV.
24, 205-224
(1944)
40. RIECKEN, E. et HISTOCHEMIE
GÖSSNER, W. 8, 22-33
(1967)
41. SHERMANN, B. INTERNAT. J. VIT. RESEARCH
39, 111-118
(1969)
42. RAO, B. et al. ARCH. BIOCHEM. BIOPHYS.
95, 285-289
(1961)

43. KRISHNAMURTHY, S. et
GANGULY, J. NATURE
177, 575-576
(1956)
44. BERGEN, S. AMER. J. CLIN. NUTR.
16, 265-269
(1965)
45. MISRA, U.K. NATURE
209, 910-911
(1966)
46. SINGH, V.N. et al. J. LIPID RES.
10, 395-401
(1969)
47. MONTGOMERY, P. PROC. SOC. EXP. BIOL.
89, 355-357
(1955)
48. DUVE, DE, C. CIBA FOUNDATION, SYMPOSIUM
ON LYSOSOMS
J.A. CHURCHILL LTD.,
LONDON, 1-31 (1963)
49. NOVIKOFF, A. " THE CELL ", VOL. II
ACADEMIC PRESS, NEW YORK
423-488 (1961)
50. LUCY, J. et
DINGLE, J. NATURE
204, 156 (1964)
51. DINGLE, J. et al. BIOCHEM. J.
84, 76 (1962)
52. BANGHAM, A. et al. BIOCHEM. J.
90, 133-140
(1964)

- | | |
|---|--|
| 53. DINGLE, J. | BIOCHEM. J.
79, 509-514
(1961) |
| 54. ODA, T. | " PHOSPHOLIPIDE "
THIEME, Stuttgart
25-41 (1972) |
| 55. TOPPICH-STRAUB, D. et
MINDEN, H. | ARCH. GEWERBEPATH.
GEWERBEHYG., 18, 442-457
(1961) |
| 56. WEGMANN, R. et al. | ACTA HISTOCHEM.
230-243 (1957) |
| 57. PETZOLD, H. et
ROSAM, E. | DTSCH. Z. VERDAU. STOFF-
WECHSELKR.
23, 145 (1963) |

Lebenslauf

Am 1. Oktober 1941 wurde ich als Sohn des Offiziers Helmut Wolff und seiner Ehefrau Irmgard in Dessau geboren.

Von 1947 bis 1951 besuchte ich in Stuttgart die Volksschule, daran anschließend das Karlsgymnasium. Nach dem Umzug nach Bayern legte ich 1962 die Reifeprüfung im Rupprechtgymnasium in München ab.

Das Studium an der Medizinischen Fakultät in München nahm ich 1962 auf und beendete es ebendort 1969 mit dem Staatsexamen.

Nach Beendigung der Medizinalassistentenzeit erhielt ich am 18. Dezember 1970 die Approbation und leistete darauf meinen Wehrdienst ab.

Seit November 1971 arbeite ich als Assistenzarzt in der Neurochirurgischen Abteilung des Krankenhauses München-Schwabing.

